

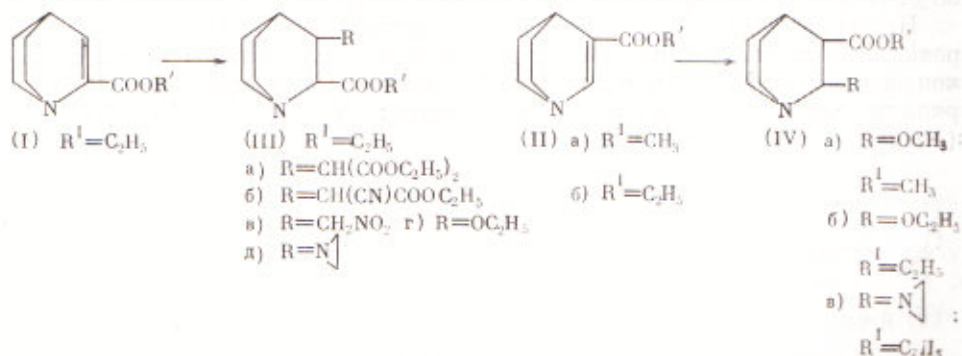
Е. Е. МИХЛИНА, К. Ф. ТУРЧИЦ, В. Я. ВОРОБЬЕВА, А. И. ЕРМАКОВ,
Р. Г. КОСТЯНОВСКИЙ, Л. Н. ЯХОНТОВ

СИНТЕЗ И СТЕРЕОХИМИЯ НЕКОТОРЫХ 2,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ХИНУКЛИДИНОВ

(Представлено академиком М. И. Кабачником 1 IV 1970)

В Δ^2 -дегидрохиноклидинах (¹), содержащих карбалкоксигруппу в положениях 2 (I) или 3 (II), следует ожидать значительно меньшую дезактивацию двойной связи (только за счет индукционного эффекта азота) в реакциях с нуклеофильными агентами по сравнению с линейными винилогами амидов (где проявляется и ⁺M-эффект). В литературе описаны только 1,4-присоединение к IIа изопропилмагний иодида (²) и взаимодействие IIа с 1,3-диполярными реагентами, приводящее к трициклическим продуктам, для которых на основании правила Вудворда — Гофмана постулировано *cis*-сочленение колец (³).

Нами исследованы реакции 2- и 3-карбалкокси- Δ^2 -дегидрохиноклидинов (I и II) с малоновым и циануксусным эфирами, нитрометаном, спиртами и некоторыми вторичными аминами, на этой основе разработан метод синтеза ряда 2,3-дизамещенных хинуклидинов и исследована их стереохимия.



Показано, что в IIа и б подобно β -(N-этиленимино)-акриловым эфирам (⁴) за счет ослабления *p*- π -сопряжения двойная связь остается достаточно высоко поляризованной и эти соединения способны присоединять спирты и этиленимины с образованием неизвестных ранее 2-алкокси- и 2-этиленимино-3-карбалкоксихинуклидинов (IV а—в). Однако под влиянием индукционного эффекта хинуклидинового азота электрофильность двойной связи в II снижается и соединения не реагируют по Михаелю с малоновым и циануксусным эфирами и не присоединяют по двойной связи алифатические вторичные амины. 2-Карбалкокси- Δ^2 -дегидрохиноклидины (I) уже способны к присоединению не только реагентов с высокой нуклеофильностью (например, алкоголяты), но также и соединений с активной метиленовой группой: нитрометан, малоновый и циануксусный эфиры. Так, после нагревания 1 час. (60°) 1,4 г I и 1,29 г малонового эфира с C_2H_5ONa (из 0,18 г Na в 3 мл спирта), обработки водой с 1,5 мл CH_3COOH , затем подщелачивания и экстракции эфиром получают 0,75 г (28,4%) IIIа с т. кип. 152—153° (0,3 мм) *. При омылении IIIа кипящей 18% HCl образуется со 100% выходом хлоргидрат (V), т. пл. 261—263° (с разложением) (*). Аналогично из 1 г I и 0,63 г циануксусного эфира получают 1,05 г (64,6%) IIIб,

* Все соединения охарактеризованы полным элементарным анализом.

т. кип. 162—163° (0,6 мм), 1,8 г I, 6 г нитрометана и 1 г триэтиламина нагревают 48 час. при 60°, получают 0,7 г I и 0,8 г (33%) IIIв с т. кип. 152—154° (0,4 мм), хлоргидрат, т. пл. 165° (с разложением), 2,5 г I и 2 г этиленimina оставляют на 72 час. при 18—20°, после разгонки выделяют

Таблица 1

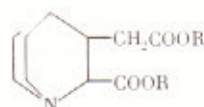
Параметры спектров п. м. р. VIIA и VIIБ

Соединение	Растворитель	δ^* , м. д.			J, гц		
		H ₍₂₎	H ₍₃₎	H ₍₄₎	H ₍₂₎ H ₍₃₎	H ₍₃₎ H ₍₄₎	H ₍₂₎ H ₍₆₎
УПА	D ₂ O	3,68	3,35	2,62	8,2	—	—
	NaOD	3,88	2,73	2,48	7,3	4,5	4,7
УПБ	D ₂ O	4,49	3,26	2,62	10,0	4,5	4,7
	NaOD	3,70	3,41	2,28	10,0	4,5	4,8

* Внутренний стандарт (CH₃)₂CONH; δ 1,20

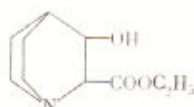
2,75 г (90%) IIIд, т. кип. 122—123° (4 мм). Аналогично из 3 г IIIб получают 92,5% IVв, т. кип. 154—156° (16 мм), n_D^{20} 1,4885. 1,8 г I и C₂H₅ONa (из 0,22 г Na и 10 мл спирта) выдерживают 120 час. при 18—20°. Выход IIIг 2 г (88%), т. кип. 141—143° (20 мм), n_D^{20} 1,4813. 3 г IIа и CH₃ONa (из 0,4 г Na и 6 мл CH₃OH) кипят 5 час. Получают 2,2 г (61,5%) IVа, т. кип. 131—132° (18 мм), n_D^{20} 1,4761. Выход IVб в аналогичной реакции 98%, т. кип. 143—144° (18 мм), n_D^{20} 1,4674.

На основании работ (6, 7) следовало ожидать, что синтезированные по реакции Михаэля 2,3-дизамещенные хинуклидины, должны иметь транс-конфигурацию. Методом я.м.р. была определена конфигурация III, IV и ряда других 2,3-дизамещенных хинуклидина: (V) (8), (VI) (8), (VII) (8), (VIII) (8), (IX) (8) и (X) (10).

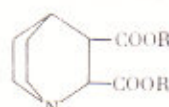


(V) R=H

(IX) R=CH₃

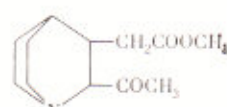


(VI)



(VII) R=H

(VIII) R=CH₃



(X)

Двугранные углы между плоскостями Н—C₍₂₎—C₍₃₎* и C₍₂₎—C₍₃₎—Н в неискаженном хинуклидиновом ядре равны соответственно $\varphi = 0$ для цис- и $\varphi = 120^\circ$ для транс-протонов. Уравнение Карплуса (11) зависимости вицинальных констант спин-спинового взаимодействия от φ с коэффициентами Вильямсона и Джонсона (10 гц при $0^\circ \leq \varphi \leq 90^\circ$ и 16 гц при $90^\circ \leq \varphi \leq 180^\circ$) дает $J_{H_{2H}, \text{ транс}} = 4$ гц, $J_{H_{2H}, \text{ цис}} = 10$ гц и $J_{\text{ транс}}/J_{\text{ цис}} = 0,4$.

R	CH ₃	CH ₂ COOC ₂ H ₅	CH ₂ CONH ₂	COOCH ₃	NH ₂	OH	OSOCH ₃
$J_{\text{ транс}}$, гц	6,0	6,4	6,0	6,2	3,0	3,5	3,5
$J_{\text{ цис}}$, гц	10,0	9,7	9,5	9,6	8,0	8,1	7,7
$J_{\text{ транс}}/J_{\text{ цис}}$	0,6	0,68	0,63	0,65	0,38	0,43	0,45

Поскольку $J_{\text{ цис}}$ и $J_{\text{ транс}}$ симбатно зависят от электроотрицательности заместителя, отношение $J_{\text{ транс}}/J_{\text{ цис}}$ более постоянно, чем каждая из вицинальных констант в отдельности. Для серии 3-монозамещенных хинуклидина

* Здесь и в дальнейшем цифры в скобках справа от обозначения атома указывают его порядковый номер в хинуклидиновом ядре.

получены близкие к рассчитанным значения $J_{\text{транс}}/J_{\text{цис}}$, когда первым атомом в заместителе R являются O или N . Если же это — C , то отношение $J_{\text{транс}}/J_{\text{цис}}$ возрастает до 0,6—0,65, что видимо, связано с наличием более сильных невалентных взаимодействий. Подобные закономерности наблюдались в ряду монозамещенных бицикло-(2,2,1)-гептанов⁽¹²⁾.

В диастереомерных VI (А и Б)⁽⁸⁾ второй заместитель (COOC_2H_5 -группа) приводит к дальнейшему искажению геометрии молекулы и увеличению $J_{\text{транс}}/J_{\text{цис}}$ до 0,8, в основном за счет увеличения $J_{\text{транс}}$ при неизменном $J_{\text{цис}}$ по сравнению с 3-оксихинуклидином. Подобные соотношения наблюдаются для диастереомерных VII (А и Б). Изомер Б обнаружен по наличию двух наборов сигналов в и.м.р. спектрах продукта гидрирования Δ^2 -дегидрохинуклидин-2,3-дикарбоновой кислоты⁽⁹⁾ над платиной в нейтральной среде, а принадлежность его к цис-ряду подтверждена изомеризацией в А при нагревании с $2N\text{NaOD}$ (табл. 1).

Так как по уравнению Карилуса $|\partial J/\partial \varphi|_{\varphi=0} < |\partial J/\partial \varphi|_{\varphi=120^\circ}$, то искажение геометрии хинуклидина за счет поворота вокруг связи $C_{(2)}-C_{(3)}$ на угол $\Delta\varphi$, должно сильнее сказываться на $J_{\text{транс}}$, чем на $J_{\text{цис}}$, причем увеличение $J_{\text{транс}}$ должно быть за счет изменения двугранного угла до $120^\circ + \Delta\varphi$. Когда сближение заместителей из-за электростатического отталкивания затруднено (например, для VIIА), $\Delta\varphi$ уменьшается и $J_{\text{транс}}$ снижается от 8,2 до 7,3 гц. $J_{\text{цис}}$ возрастает в VII Б до 4,5 гц и в VI Б до 5,2 гц по сравнению с 2—3 гц в незамещенном, монозамещенных и трансдизамещенных хинуклидинах.

Различие вицинальных констант в цис- и транс-дизамещенных хинуклидинах использовалось нами для установления конфигурации IIIб, г, д, IVа, V, VIII, IX, X, каждое из которых получено в виде одного диастереомера (табл. 2).

Значения вицинальных констант: 7,0—7,6 гц, когда в обоих заместителях первый атом — C , и 4,7—6,1 гц — когда один из атомов — O или N , значительно ниже $J_{\text{цис}}$ (10 гц и 8 гц) и указывает на транс-конфигурацию всех веществ. Транс-конфигурация IIIб, г и IVа подтверждается и величинами $J_{\text{цис}}$ констант, не превышающих 2,8 гц.

Интересно, что при кипячении IVа и б с 48% соляной кислотой не наблюдается разрыв $N-C_{(2)}-O$ -связей и осуществляется лишь гидролиз сложноефирной группировки с образованием кислот, выделенных с 69,5—72,3% выходами в виде хлоргидратов: т. пл. 209—210° с разложением, т. пл. 117—119°. Полученные кислоты легко этерифицируются до IVа и б.

Эта особенность проявляется и в масс-спектрах соединений, для которых характерна низкая интенсивность фрагментов, соответствующих α -разрыву ($M^+ - R$). Тогда как для линейных α -алкоксиметил- и этилениминометиламинов соответствующие аминные фрагменты⁽¹³⁾ остаются максимальными даже при снижении ионизирующего напряжения до 12 эв, в спектрах IV (а — в) при 12 эв их относительная интенсивность составляет лишь около 10%.

Как и при распаде других хинуклидинов⁽¹⁴⁾, это можно объяснить за счет аминной стабилизации в бицикле в соответствии с правилом Бред-

Таблица 2

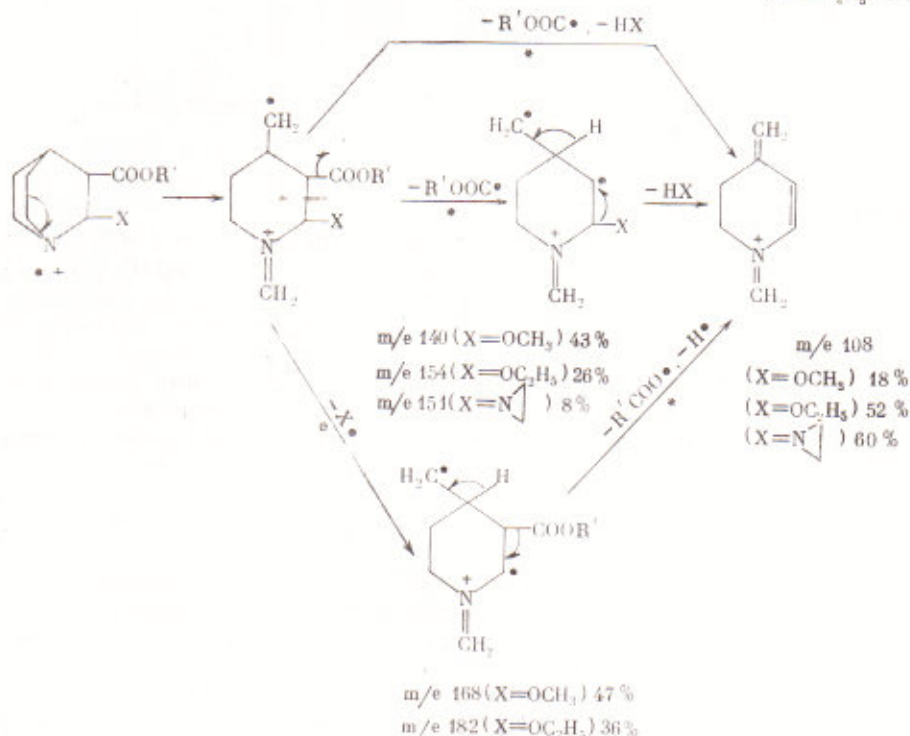
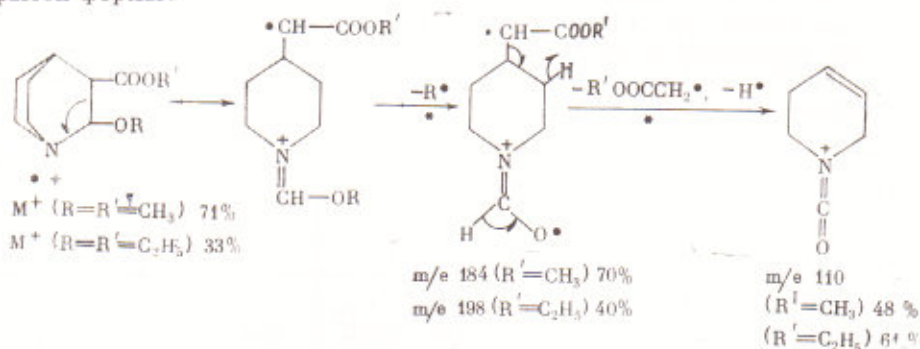
Параметры спектров п. м. р. дизамещенных хинуклидинов

Соединение	δ^a , м. д.			J , гц	
	H(2)	H(3)	H(4)	H(2)H(3)	H(3)H(4)
VIII	4,05	—	—	7,6	—
IX	3,07	—	—	7,5	—
V	3,65	—	—	7,2	—
X	2,97	—	—	7,0	—
IIIб	3,73	2,97	2,19	7,2	2,5
IVа	4,18	2,18	1,99	6,1	2,0
IIIг	3,31	3,85	2,04	4,7	2,8
IIIд	3,51	—	—	—	—

^a Внутренний стандарт $(\text{CH}_3)_3\text{CON}$; δ 1,30



та, а фрагментацию молекулярного иона можно рассматривать из его раскрытой формы:



Всесоюзный научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт
им. С. Орджоникидзе

Институт химической физики
Академии наук СССР
Москва

Поступило
10 III 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Л. Н. Яхонтов, Усп. хим., **38**, 1038 (1969).
- C. A. Grob, A. Kaiser, E. Renk, Helv. chim. acta, **40**, 2170 (1957).
- W. A. Remers, G. J. Gibbs, M. Weiss, J. Heterocycl. Chem., **4**, 344 (1967).
- Р. Г. Костяновский, О. А. Южакова, ДАН, **159**, 142 (1964).
- М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, ЖОХ, **23**, 823 (1953).
- K. Alder, H. Wirtz, H. Koppeling, Ann., **604**, 138 (1956).
- R. A. Abramovitch, D. L. Struble, Tetrahedron, **24**, 357 (1968).
- К. Ф. Турчин, Е. Е. Михлина и др., ДАН, **192**, № 4 (1970).
- Е. Е. Михлина, В. Я. Воробьева, М. В. Рубцов, ЖОХ, **31**, 3251 (1961).
- Е. Е. Михлина, В. Я. Воробьева и др., ЖОХ, **35**, 110 (1965).
- K. L. Williamson, J. Am. Chem. Soc., **83**, 4623 (1961).
- K. L. Williamson, J. Am. Chem. Soc., **85**, 516 (1963).
- О. А. Паньшин, В. П. Нечипоренко, Р. Г. Костяновский, Изв. АН СССР, сер. хим., **1966**, 228.
- Р. Г. Костяновский, Л. Н. Яхонтов и др., Organic Mass-spectrometry, **3**, 1023 (1970).